

## 急性脳症とミトコンドリア病の急性期病態の類似性について

研究分担者 久保田雅也（国立成育医療研究センター 神経内科医長）  
研究協力者 柏井洋文（国立成育医療研究センター 神経内科医員）  
寺嶋宙（国立成育医療研究センター 神経内科フェロー）

### 研究要旨

インフルエンザ脳症の病態解明のため急性脳症とミトコンドリア病、特に PDHC (pyruvate dehydrogenase complex) 欠損症の急性期病態の異同を検討した。また血中 ATP、乳酸、乳酸 / ATP 比について急性脳症、熱性けいれん重積での解析をさらに行い病初期バイオマーカーとしての有用性の検討を行った。また各種ミトコンドリア病における解析も同様に行い急性脳症との病態の異同を検討した。PDHC 欠損症 9 才男児がインフルエンザ感染に引き続き意識障害等を起こしたとき MRS 上乳酸の上昇とともにグルタミン-グルタミン酸 (Glx) の上昇を認め、回復とともに正常化した。この症例では病変は小脳歯状核が中心であり典型的な急性脳症 (AESD) とは異なるが、病態に共通するものがある。PDHC 欠損症 26 才男性では連日のピーナツ摂取により神経症状が軽快・安定した。また 3 日間のピーナツ中止で血中 ATP の低下と血中乳酸の高値を認めた。急性脳症一般にこの脂肪製剤投与が効果があるかどうかは不明であるが PDHC 活性が低下するような病態があれば一考の価値がある。乳酸 / ATP 比は急性脳症急性期では高値、回復期で正常化するパターンが今回も確認された。また急性脳症との鑑別が常に問題となる熱性けいれん重積と比較すると有意差を持って高値であり発症初期の病態の違いを反映している。乳酸 / ATP 比が急性脳症急性期と種々のミトコンドリア病の患者での値と有意差がなかったことはミトコンドリアを場とする共通の energy failure が起こっている可能性を示唆する。

### A. 研究目的

急性脳症は我が国の小児に多く、各種のウイルス感染症を契機として急激に発症し、遷延する意識障害を特徴とする。その臨床像は多彩で重症の病型はしばしば難治で、予後も不良である。近年臨床像に加え MRI 所見を加味して細分類が進み、急性壊死性脳症 (ANE)、遅発性拡散低下をともなう急性脳症 (AESD) などの病態解析がなされ

つつある。これらは感染症を契機としてサイトカインストーム、ミトコンドリア機能不全、興奮毒性、酸化ストレスなどの多様な病態が進行し、脳および諸臓器でアポトーシスと血管機能低下 (透過性亢進、血流障害) をきたす。支持療法に加え、抗サイトカイン療法 (副腎皮質ステロイド・パルス療法など) や脳保護療法 (脳低体温療法など) が行われているが効果は限定的である。また病初

期に熱性けいれん重積との鑑別が困難で感度の高いバイオマーカーの検索が重要な課題となっている。これまでに我々は急性脳症における重症度、予後とサイトカイン (IL-6, IL-10, sTNFR1) の関連、急性脳症と熱性けいれん重積との鑑別、神経軸索障害の指標としてのタウ蛋白、AESD での 2 相めの予測可能性、血液脳関門の攻撃因子 (MMP-9) と防御因子 (TIMP-1) について、急性脳症における血中 ATP の変化などについて報告してきた。

今回はミトコンドリア機能不全も想定される急性脳症とミトコンドリア病、特に PDHC (pyruvate dehydrogenase complex) 欠損症の急性期病態の異同を検討した。

また血中 ATP、乳酸、乳酸 / ATP 比について急性脳症、熱性けいれん重積での解析をさらに行い病初期バイオマーカーとしての有用性の検討を行った。また各種ミトコンドリア病における解析も同様に行い急性脳症との病態の異同を検討した。

## B. 研究方法

当院でフォロー中の MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) 12 才男児の脳卒中様発作の時の MRI, SPECT (Single Photon Emission CT), MRS (MR spectroscopy), PDHC 欠損症 9 才男児のインフルエンザ感染における意識障害時の MRI, MRS と急性脳症 (AESD) のそれらを比較検討した。またピーナツを摂食することで臨床的な改善・安定を認めている PDHC 欠損症 26 才男性のピーナツ中止 3 日間で血中 ATP と血中乳酸に与える効果をみて病態を検討した。

血中 ATP に関しては既報告の方法により木戸研究室において測定が行われた。乳酸は ATP 検体採取時に最も近い時刻の値を解析に用いた。乳酸 / ATP 比を計算した症例は急性脳症 16 例 (うち 2 例で急性期と回復期に測定)、熱性けいれん

重積 11 例 (うち 1 例で急性期と回復期に測定)、ミトコンドリア病 11 例である。

## (倫理面への配慮)

研究及び研究結果の発表にあたっては、患者のプライバシー保護に十分配慮した。

## C. 研究結果

症例 1 MELAS 12 才男児。初回の脳卒中様発作時の神経画像を図 1 に示す。左後頭頭頂葉に信号異常と血流低下、MRS で乳酸高値を認める。急性脳症 (AESD) で推測されている興奮毒性を反映するグルタミン-グルタミン酸 (図中 Glx) の上昇は認めず。

症例 2 PDHC 欠損症 9 才男児。インフルエンザ感染に引き続き歩行障害、構語障害、意識変容をきたしたが糖、VB 群、カルニチンに加え脂肪製剤の投与で改善した。急性期と回復期の MRI, MRS を図 2 に示す。急性期には MRI 上小脳歯状核に信号異常を認め、MRS では乳酸の上昇とともにグルタミン-グルタミン酸 (図中 Glx) の上昇を認め、回復期にはそれらは全て改善した。急性期には血中乳酸は 4.20mM、回復期には 3.20mM、ATP 0.64mM、乳酸 / ATP 比 5.02 であった。

症例 3 PDHC 欠損症 26 才男性。1 歳 7 ヶ月の時に発熱し感冒と診断された翌日より歩行不能、寝返り不能となった。血液・CSF の乳酸、ピルビン酸の上昇あり。筋生検を実施し、PDHC 欠損症と診断された。4 才よりジクロロ酢酸、VB 1 内服開始、12 才よりピーナツの摂食開始 (40 粒 / 日) したところ歩行や失調症状の改善を認めた。現在、足関節の拘縮、水平性眼振、姿勢保持異常、測定障害、企図振戦 (軽度)、構音障害、歩行障害、感覚障害はあるが比較的安定している。

ピーナツ 3 日間中止前後の結果

	中止前	中止後
血中 ATP	0.95mM	0.64mM
血中乳酸値	3.2mM	4.9mM

ピーナツの摂食を中止したところ血中ATPの増加と血中乳酸の上昇を認めた。本患者の MRI, MRS を図3に示す。乳酸の上昇はない。

乳酸/ATP 比について

図4に各疾患の乳酸/ATP 比を示す。急性脳症 16 例の急性期( $6.00 \pm 5.96$ )は熱性けいれん重積 11 例急性期( $1.48 \pm 0.69$ )よりも有意に乳酸/ATP 比は高値であった。また急性脳症急性期の乳酸/ATP 比はミトコンドリア病 11 例のそれ( $5.62 \pm 6.34$ )と比較し有意差は認めず。

図4中の症例4は Dravet 症候群 1 才 10 か月男児。染色体検査で 2q24.3-q31 の部分欠失あり。欠失部位には Dravet 症候群の原因遺伝子である *SCN1A* の他、*SCN2A* など他のナトリウムチャンネル遺伝子 も含まれる。1 歳 8 ヶ月、および 1 歳 10 ヶ月時けいれん重積型脳症に罹患し、MRI でびまん性的大脑・小脳萎縮を認め、重度の痙性四肢麻痺を後遺症をのこした。入院時 ATP 0.2(mM)、乳酸 5.00(mM)、乳酸/ATP 比は 24.48 と異常高値であった。(正常値: 男 ATP  $0.71 \pm 0.11$ (mM) 乳酸/ATP 比  $1.50 \pm 1.46$ )

症例5 インフルエンザ脳症 4 才 10 か月男児。入院時 ATP 0.46(mM)、乳酸 5.90(mM)、乳酸/ATP 比 12.8 と高値であり、けいれん重積、意識障害が遷延し最重度の後遺症をのこした。

症例6 熱性けいれん重積 1 才 6 か月 男児。けいれん頓挫まで MDZ, PHT, thipental 静注などで 100 分を要した。脳波上右半球に徐波を認めたため急性脳症の可能性もあり ICU 管理となった。入院時 ATP 0.72(mM) 乳酸 1.40(mM)、乳酸/ATP 比 1.94 と以上を認めず。後遺症なく退院し 2 才過ぎの発達に問題はない。

#### D. 考察

遅発性拡散低下をとともなう急性脳症 (AESD) は病態仮説として興奮毒性が想定され急性期において MRS でグルタミン-グルタミン酸(Glx)の増加がみられる。今回ミトコンドリアのうち PDHC

欠損症 9 才男児 (症例 2) がインフルエンザ感染に引き続き意識障害等を起こしたとき MRS 上乳酸の上昇とともに Glx の上昇を認め、回復とともに正常化した。この症例では病変は小脳歯状核が中心であり典型的な AESD と異なるが、病態に共通するものがあることがわかる。本例の治療には通常の治療に加え、脂肪製剤を導入した。PDHC 欠損症では、ブドウ糖 ピルビン酸 アセチル CoA の流れが低下しているため中性脂肪 脂肪酸 アセチル CoA の反応からのアセチル CoA 供給をねらったものである。ただし脳内でどの程度効果があるのか不明であるが West 症候群を呈するような PDHC 欠損症にケトン食が効果を示すことから脳内でも一定の効果がある可能性がある。事実、症例 3 の PDHC 欠損症では連日のピーナツ摂取により神経症状が軽快・安定している。また 3 日間のピーナツ中止で血中 ATP の低下と血中乳酸の高値を認めた。1 日ピーナツ 40 粒で 20g、120kCal となる。ピーナツは果実の中で特に脂質含有量が多く、魚類ではサンマ、サバ、マグロのところに相当する。急性脳症一般にこの脂肪製剤投与が効果があるかどうかは不明であるが PDHC 活性が低下するような病態があれば一考の価値がある。

症例 1 の MELAS の脳卒中様発作時には MRS 上乳酸高値は認めたが、Glx の増加は認めず。嫌気性解糖の亢進は PDHC 欠損症と共通するが興奮毒性による障害は少ないものと考えられた。Glx のうち glutamate は興奮性の伝達物質であり、また astrocyte に存在し glutamin に代謝され浸透圧調節物質としても働く。glutamine 作動性神経が過度に興奮すると astrocyte に glutamine が過剰に蓄積し細胞性浮腫をきたす。急性脳症 (AESD) や PDHC 欠損症ではこの細胞性浮腫が共通していると思われる。両者ともにインフルエンザウイルスが引き起こしやすいことも共通の機序が想定される。

乳酸/ATP 比は急性脳症急性期では高値(6.00

±5.95)、回復期で正常化するパターンが今回も確認された。また急性脳症との鑑別が常に問題となる熱性けいれん重積(1.48±0.69)と比較すると有意差を持って高値であり発症初期の病態の違い、細胞内部の病理の有無を反映していると考えられた。急性期に乳酸/ATP比が6を超えた4例のうち3例はいずれも最重症の後遺症を残し、乳酸/ATP比は重症例の抽出、予後の推定に有用であった。その3例はインフルエンザ脳症(症例5)、Dravet症候群の急性脳症(症例4)、脳幹脳炎であった。1例は乳酸/ATP比が9.43であったが後遺症なく回復したサルモネラ脳症であった。

熱性けいれん重積急性期11例中4例はインフルエンザに関連したもののが乳酸/ATP比は平均1.6である。いずれも30分以上のけいれん重積であるが後遺症は残さず。症例5と6のように1時間以上のけいれん重積が共通する症例でも予後良好例(症例6)は乳酸/ATP比が正常であり予後を推定するマーカーとして有用であることが示された。

意識障害の遷延が急性脳症の定義であるが熱性けいれん重積に置いても発作後の意識障害が遷延することはある。この場合、脳波検査が鑑別に有用であるが、脳波を持ってしても画然と鑑別できない場合も多い。図4のように乳酸/ATP比も両者での重なりも多く単独での予後推定や鑑別は困難な場合がある。臨床経過、特に発熱からけいれん発作までの時間は重要であり、熱性けいれんは12時間以内、急性脳症はそれより長く、20時間を超えてのけいれんも多く、鑑別の一助となりうる。現段階の戦略としては臨床経過、脳波所見、乳酸/ATP比、画像を適宜あわせて診断をその都度再考していくことが重要である。

今回のデータでも乳酸/ATP比が急性脳症急性期と種々のミトコンドリア病の患者での値(5.62±6.34)と有意差がなかったことはミトコンドリアを場とする共通のenergy failureが起こっている可能性を示唆する。当院では急性脳症の治療

としてステロイドパルス療法、フリーラディカルスカベンジャーとしてエダラボン投与、ビタミンB1、B6、カルニチン投与、体温管理、血糖管理など直接、間接的にミトコンドリア機能の温存をはかっている。まだ予備的検討ではあるがビタミンB6投与により急性脳症の経過が短くなっている。

今回の乳酸/ATP比も前述のように有意差はあるが急性脳症と熱性けいれん重積で画然と分かれるものではなく種々の要因が関与した結果をみているものと思われる。より感度の高い急性脳症マーカーの出現が望まれる。

## E. 結論

乳酸/ATP比は急性脳症急性期では高値、回復期で正常化するパターンが今回も確認された。また急性脳症との鑑別が常に問題となる熱性けいれん重積と比較すると有意差を持って高値であり発症初期の病態の違いを反映している。乳酸/ATP比が急性脳症急性期と種々のミトコンドリア病の患者での値と有意差がなかったことはミトコンドリアを場とする共通のenergy failureが起こっている可能性を示唆する。

## F. 健康危険情報 なし。

## G. 研究発表

### (ア) 論文発表

- (1) Haga N, Kubota M, Miwa Z. Epidemiology of hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV and V in Japan. Am J Med Genet Part A 2013;161A:871-874.
- (2) Shinohara, M, Saitoh, M, Nishizawa, D, Ikeda, K, Hirose, S, Takanashi, JI, Takita J, Kikuchi K, Kubota M et al. ADORA2A polymorphism predisposes children to encephalopathy with febrile status

epilepticus. *Neurology*. 2013 (in press)

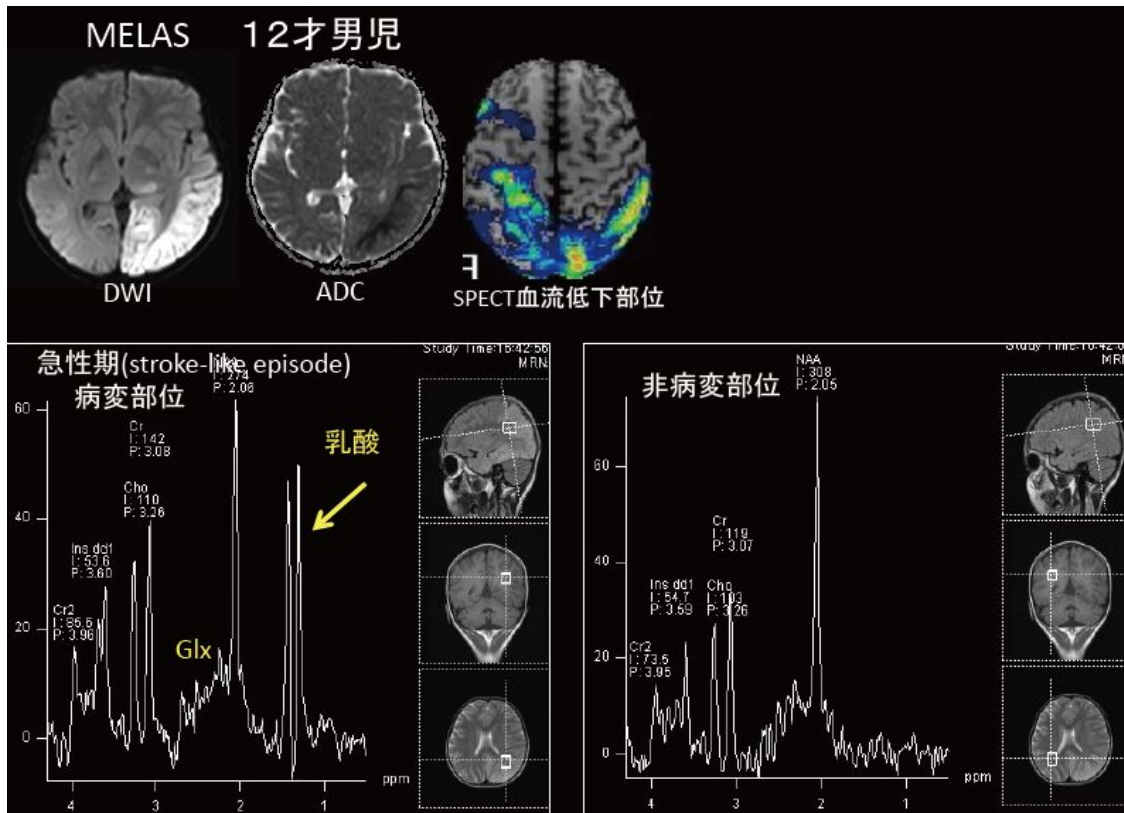
- (3) Kato M, Yamagata T, Kubota M, et al.  
Clinical spectrum of early onset epileptic encephalopathies caused by KCNQ2 mutation. *Epilepsia*. 2013 Apr 26. doi: 10.1111/epi.12200. [Epub ahead of print]
- (4) Miyake N, Koshimizu E, Okamoto N, Mizuno S, Ogata T, Nagai T, Kosho T, Ohashi H, Kato M, Sasaki G, Mabe H, Watanabe Y, Yoshino M, Matsuishi T, Takanashi J-i, Shotelersuk V, Tekin M, Ochi N, Kubota M, et al. MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet* 2013;Part A 161A:2234–2243.
- (5) Nakamura K, Kodera H, Akita T, Shiina M, Kato M, Hoshino H, Terashima H, Kubota M et al. De Novo Mutations in *GNAO1*, Encoding a Gαo Subunit of Heterotrimeric G Proteins, Cause Epileptic Encephalopathy. *Am J Hum Genet* 2013; 93, 1–10
- (6) Shiihara T, Miyake T, Izumi S, Sugihara S, Watanabe M, Takanashi J, Kubota M, Kato M. Serum and CSF biomarkers in acute pediatric neurological disorders. *Brain Dev* 2013 in press.

(イ) 学会発表  
なし

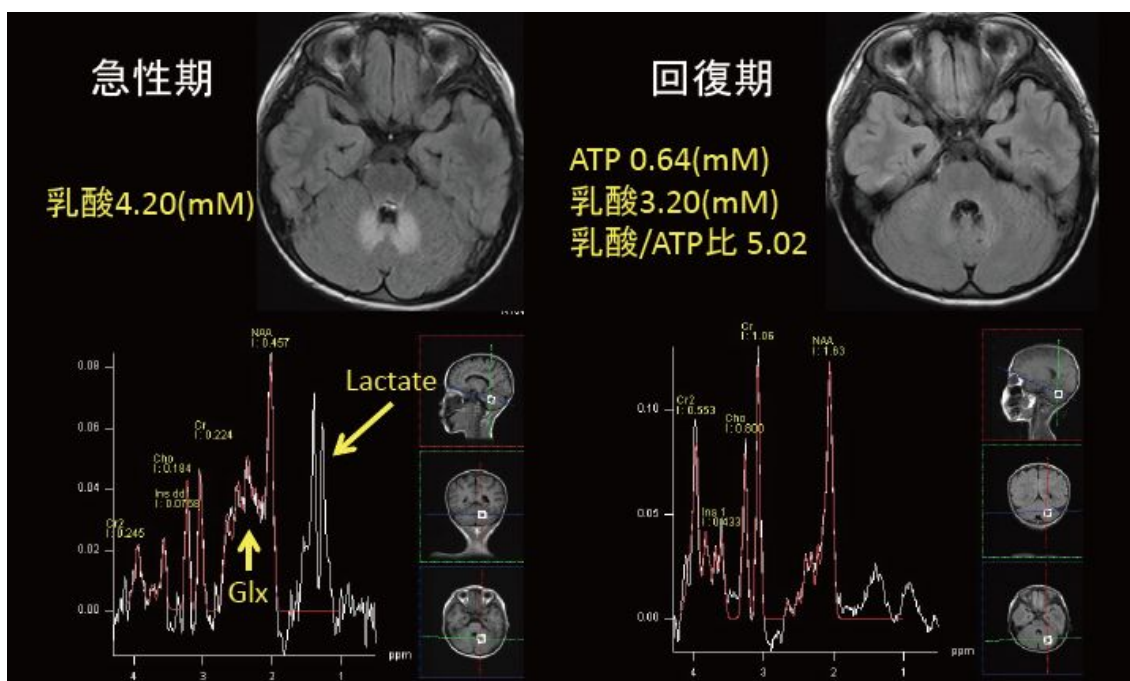
H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

- (ア) 特許取得  
なし
- (イ) 実用新案登録  
なし
- (ウ) その他  
なし

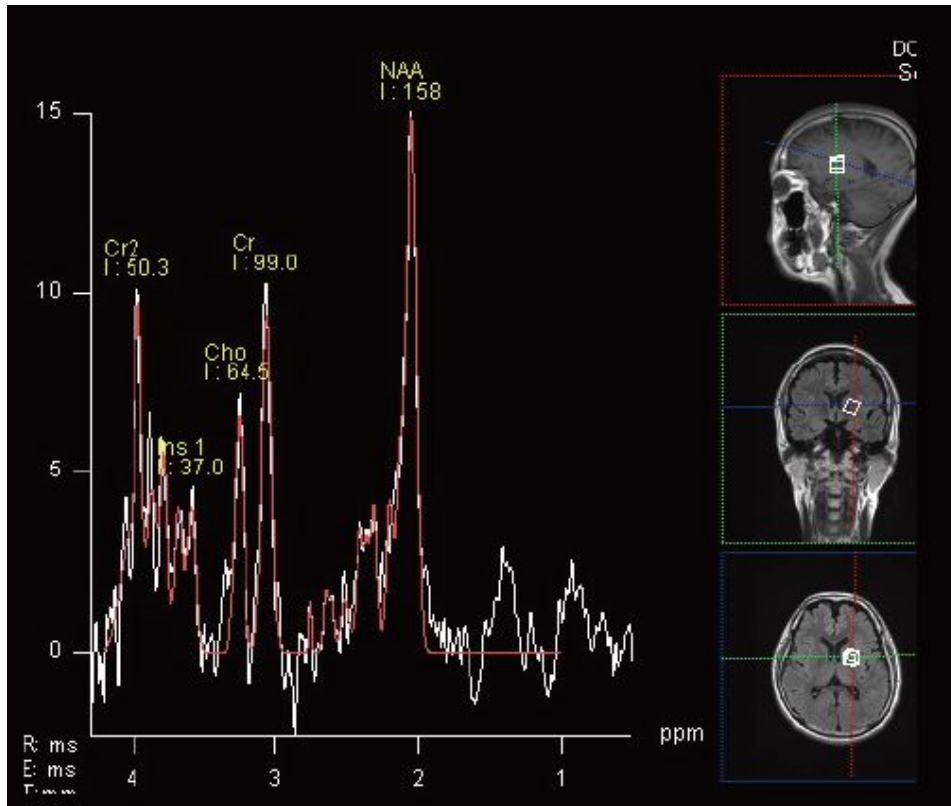
**図1** MELAS 12才男児。初回の脳卒中様発作時の神経画像。左後頭頭頂葉に信号異常と血流低下、MRSで乳酸高値を認める（矢印）



**図2** PDHC 欠損症 9才男児。インフルエンザ感染による意識障害の急性期および回復期のMRI, MRS。急性期には小脳歯状核の病変、乳酸上昇（長矢印）、Glutamate-glutamin complex(Glx)の増加（短矢印）を認める。



**図3** PDHC 欠損症 26才男性の頭部 MRI, MRS。ピーナツ40粒を連日摂取している時。乳酸上昇はない。



**図4 急性脳症、熱性けいれん重積、ミトコンドリア病における乳酸/ATP 比**

